

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2001年 8月31日  
Date of Application:

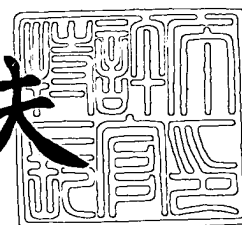
出願番号 特願2001-263717  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2001-263717]

出願人 味の素株式会社  
Applicant(s):

2003年 8月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3070558

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1I0742

【提出日】 平成13年 8月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大角 幸治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 松枝 裕之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 畑中 敏宏

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 石田 希

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 影山 陽子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 前園 克己

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

**【氏名】** 近藤 信雄

**【特許出願人】**

**【識別番号】** 000000066

**【氏名又は名称】** 味の素株式会社

**【代理人】**

**【識別番号】** 100059959

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 中村 稔

**【選任した代理人】**

**【識別番号】** 100067013

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 大塚 文昭

**【選任した代理人】**

**【識別番号】** 100082005

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 熊倉 禎男

**【選任した代理人】**

**【識別番号】** 100065189

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 宍戸 嘉一

**【選任した代理人】**

**【識別番号】** 100096194

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 竹内 英人

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

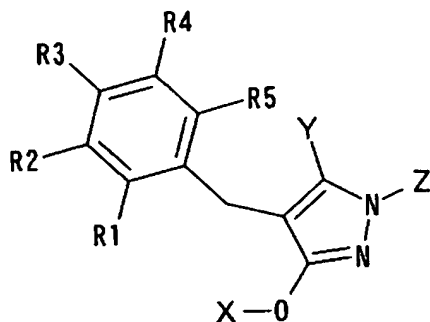
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ピラゾール-0-グリコシド誘導体及びそれらを含む糖  
尿病治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) で表されるピラゾール-0-グリコシド誘導体  
またはその医薬的に許容しうる塩。

【化 1】



(1)

[式中、Xは $\beta$ -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Yは水素原子、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zはハロ低級アルキル基を表し、R1~R5は同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表す。]

【請求項 2】 一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがトリフルオロメチル基であり、Zがハロ低級アルキル基である  
請求項1記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩

。

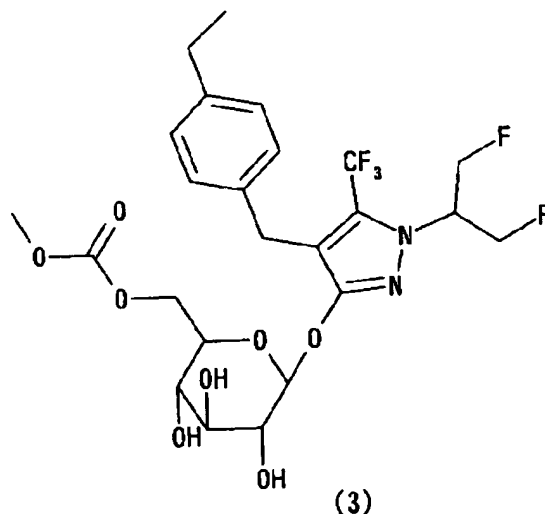
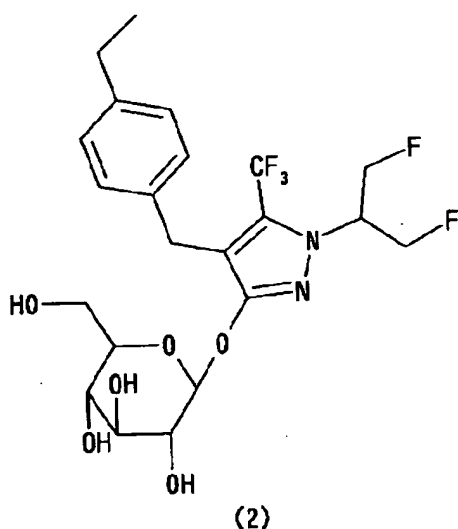
【請求項3】 一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがトリフルオロメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキル基である請求項1記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容する塩。

【請求項4】 一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがメチル基であり、Zがハロ低級アルキル基である請求項1記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容する塩。

【請求項5】 一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容する塩。

【請求項6】 請求項1記載の化合物のうち、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容する塩。

【化2】



【請求項 7】 請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

【請求項 8】 請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する糖尿病治療薬。

【請求項 9】 請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する経口投与用糖尿病治療薬。

。 【請求項 10】 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤。

【請求項 11】 腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は新規なピラゾール-0-グリコシド誘導体およびそれらの化合物を有効成分とする糖尿病治療薬に関する。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

Na<sup>+</sup>-dependent glucose transporter (SGLT) はグルコースを輸送する膜蛋白質であり、SGLT-1, SGLT-2 が知られている。腎臓の尿細管では主に SGLT-2 が発現している。腎臓の尿細管の SGLT-2 は原尿中のグルコースを再吸収し、取り込まれたグルコースは血流に乗って体内で再利用される。SGLT-2 を阻害すれば、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量が低下し、グルコースは尿から排泄される。その結果、血糖値が低下すると考えられる。そのため、経口投与で有効な SGLT 阻害剤は糖尿病の治療に有用であると考えられる。SGLT を阻害し、動物において尿糖排泄作用を示す化合物には 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン 2'-0-(6-0-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド) が知られており (J. Med. Chem., 42, 5311-5324, 1999)、ラットにおいて経口

投与で尿糖排泄量の増加と血糖低下作用を示す。(Diabetes, Vol. 48, p1794-1800, 1999) しかしながら、薬効を発現させる用量が100mg/kgと高いことが欠点となっている。又、WO 0116147に記載されている化合物はラットに対して糖負荷試験を行う評価系において、静脈投与あるいは皮下投与で10mg/kgの用量で効果を示している。しかしながら経口投与で有効との記載はない。

### 【0 0 0 3】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、経口投与で、かつ低投与量で尿糖排泄作用を示し、糖尿病治療薬として有効な化合物を提供することを目的とする。

本発明は、一般式 (1) で表される新規ピラゾール-0-グリコシド誘導体を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する糖尿病の治療剤を提供することを目的とする。

本発明は、合成が容易であり、毒性が低く、治療効果の高い糖尿病治療薬を見だし、それを医薬品として提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する尿糖排泄剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、該新規化合物の使用を提供することを目的とする。

### 【0 0 0 4】

#### 【課題を解決するための手段】

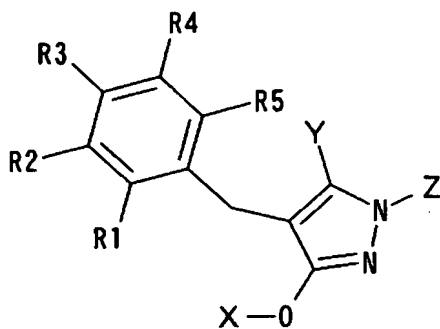
本発明者らはピラゾール骨格にグルコース（すなわち、 $\beta$ -D-グルコピラノース）が結合した誘導体 (1) を種々合成し、それらの経口投与における尿糖排出作用を鋭意探索した結果、一般式 (1) で表わされる一般式のZがハロ低級アルキル基である化合物が動物試験で経口投与において顕著な尿糖排出作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。これらの化合物は今までに合成されておらず、全く新規なピラゾール-0-グリコシド誘導体である。



すなわち、本発明は下記一般式 (1) で示されるピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

【0005】

【化3】



(1)

【0006】

[式中、Xは $\beta$ -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Yは水素原子、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zはハロ低級アルキル基を表し、R1～R5は同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表す。]

【0007】

本発明は、上記ピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記ピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする糖尿病治療薬を提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本明細書において、「低級アルキル」とは、炭素数1から6（好ましくは1～3）

のアルキル基を表す。

本明細書において、「低級アルケニル」とは、炭素数2から6（好ましくは2～4）のアルケニル基を表す。

本明細書において、「低級アルキニル」とは、炭素数2から6（好ましくは2～4）のアルキニル基を表す。

#### 【0009】

アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基における「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」は、直鎖でも分岐してもよい。

アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、イソペンチル基、イソヘキシル等が挙げられる。

#### 【0010】

ハロ低級アルキル基としては、フルオロ低級アルキル基、クロロ低級アルキル基、ブロモ低級アルキル基があげられ、例えば、フルオロメチル基、フルオロエチル基、フルオロプロピル基、フルオロブチル基、フルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、クロロメチル基、クロロエチル基、クロロプロピル基、クロロブチル基、クロロペンチル基、クロロヘキシル基、ブロモメチル基、ブロモエチル基、ブロモプロピル基、ブロモブチル基、ブロモペンチル基、ブロモヘキシル基等が挙げられる。

フルオロ低級アルキル基としては、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、1,3-ジフルオロイソプロピル基、1,1,1-トリフルオロ-2-プロピル基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピル基等が挙げられる。

#### 【0011】

パーフルオロ低級アルキル基としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオ

ロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基等が挙げられる。

パーフルオロ低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロピルオキシ基等が挙げられる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。

#### 【0012】

パーフルオロ低級アルキルチオ基としては、トリフルオロメチルチオ基、ペンタフルオロエチルチオ基、ヘプタフルオロプロピルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ等が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

#### 【0013】

低級アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基等が挙げられる。

低級アルキニル基としては、エチニル基、2-メチルエチニル等が挙げられる。

アラルキル基としては、ベンゼン環が置換されていてもよいベンジル基、ベンゼン環が置換されていてもよいフェネチル基等が挙げられる。ここで、置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基等があげられる。

ハロゲノ基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0014】

水酸基をアシル化するための基としては、アシル基、カーバメート基が挙げられ、アシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ピバロイル基等が挙げられ、カーバメート基としては、炭酸メチル基、炭酸エチル基、炭酸プロピル基、炭酸イソプロピル基、炭酸フェニル基等が挙げられる。

## 【0015】

上記一般式 (1) において、Xで表される基としての $\beta$ -D-グルコピラノシル基は、その1若しくは複数の水酸基がアシル化あるいはカーバメート化されていてもよく、特に、この基は炭素数2から20(好ましくは2~6)のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、例えば、6-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル基が挙げられる。

Xで表される基としては、特に、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-カルボエトキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル基が好ましい。

## 【0016】

Yで表される基としては、低級アルキル基及びパーフルオロ低級アルキル基が好ましく、特にトリフルオロメチル基ならびにメチル基が好ましい。

Zで表される基としては、ハロ低級アルキル基の炭素数が2~6であるのが好ましく、該アルキル基が分岐しているのがより好ましい。ハロゲノ基による置換は一置換でも多置換でもよい。また、ハロゲノ基による置換位置は特に限定されない。特に、フルオロ低級アルキル基が好ましく、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、モノフルオロイソプロピル、ジフルオロイソプロピル、トリフルオロイソプロピルがより好ましく、さらに特に1,3-ジフルオロイソプロピル基が好ましい。また、Zで表される基は、パーフルオロ低級アルキル基でないのが好ましい。

R1~R5で表される基としては、炭素数1から6の低級アルキル基、炭素数1から6の低級アルキルチオ基、炭素数1から6の低級アルコキシ基、ハロゲノ基、が好ましく、特に、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素が好ましい。中でも、R3がこれらの基であるのが最も好ましい。

## 【0017】

一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Yが

トリフルオロメチル基であり、Zがハロ低級アルキル基であるのが好ましい。

一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数 2 から 2 0 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがトリフルオロメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

#### 【0 0 1 8】

一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数 2 から 2 0 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがメチル基であり、Zがハロ低級アルキル基であるのが好ましい。

また、一般式 (1) において、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数 2 から 2 0 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Yがメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

#### 【0 0 1 9】

又、一般式 (1) においてXが6-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、Yがトリフルオロメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式 (1) において、Xが6-カルボメトキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、Yがトリフルオロメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

#### 【0 0 2 0】

又、一般式 (1) において、Xが6-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、Yがメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式 (1) において、Xが6-カルボメトキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、Yがメチル基であり、Zがフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

#### 【0 0 2 1】

また、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好

ましい。

**【0022】**

4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-  
-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピ  
ル)-5'-((トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D  
-グルコピラノシド);

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピ  
ル)-5'-((トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボ  
ニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

**【0023】**

4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-  
-メチル-1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピ  
ル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド  
);

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピ  
ル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコ  
ピラノシド);

**【0024】**

4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(2-モノフルオロエチル)-5-((ト  
リフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(2-モノフルオロエチル)-5'-  
((トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピ  
ラノシド);

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'-  
-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- $\beta$   
-D-グルコピラノシド);

**【0025】**

4 - ( (4-エチルフェニル) メチル) -1-(2'-モノフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

**【0026】**

4 - ( (4-エチルフェニル) メチル) -1-(3-モノフルオロプロピル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

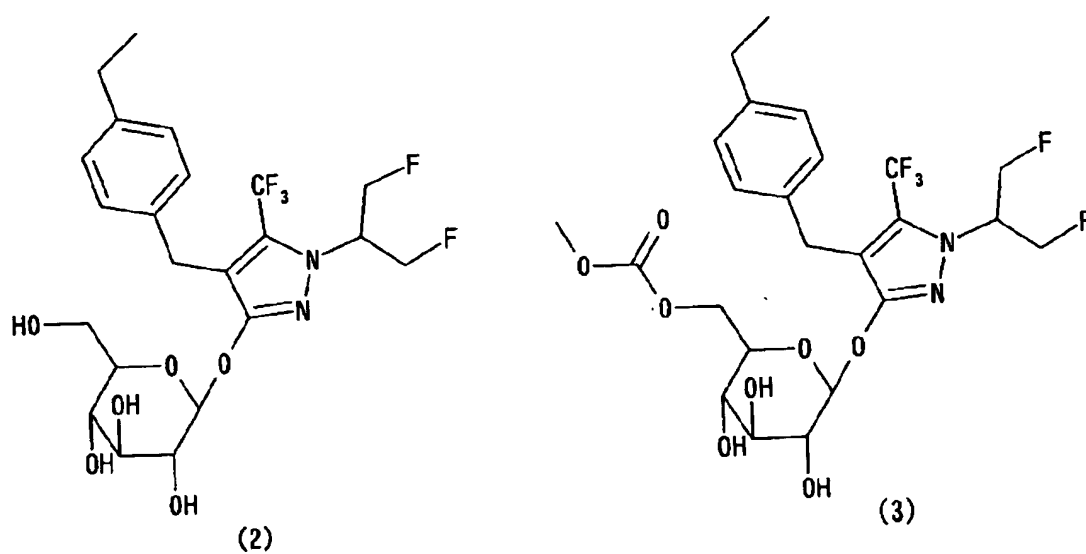
**【0027】**

4 - ( (4-エチルフェニル) メチル) -1-(3-モノフルオロプロピル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド;

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

4' - ( (4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド);

## 【化 4】



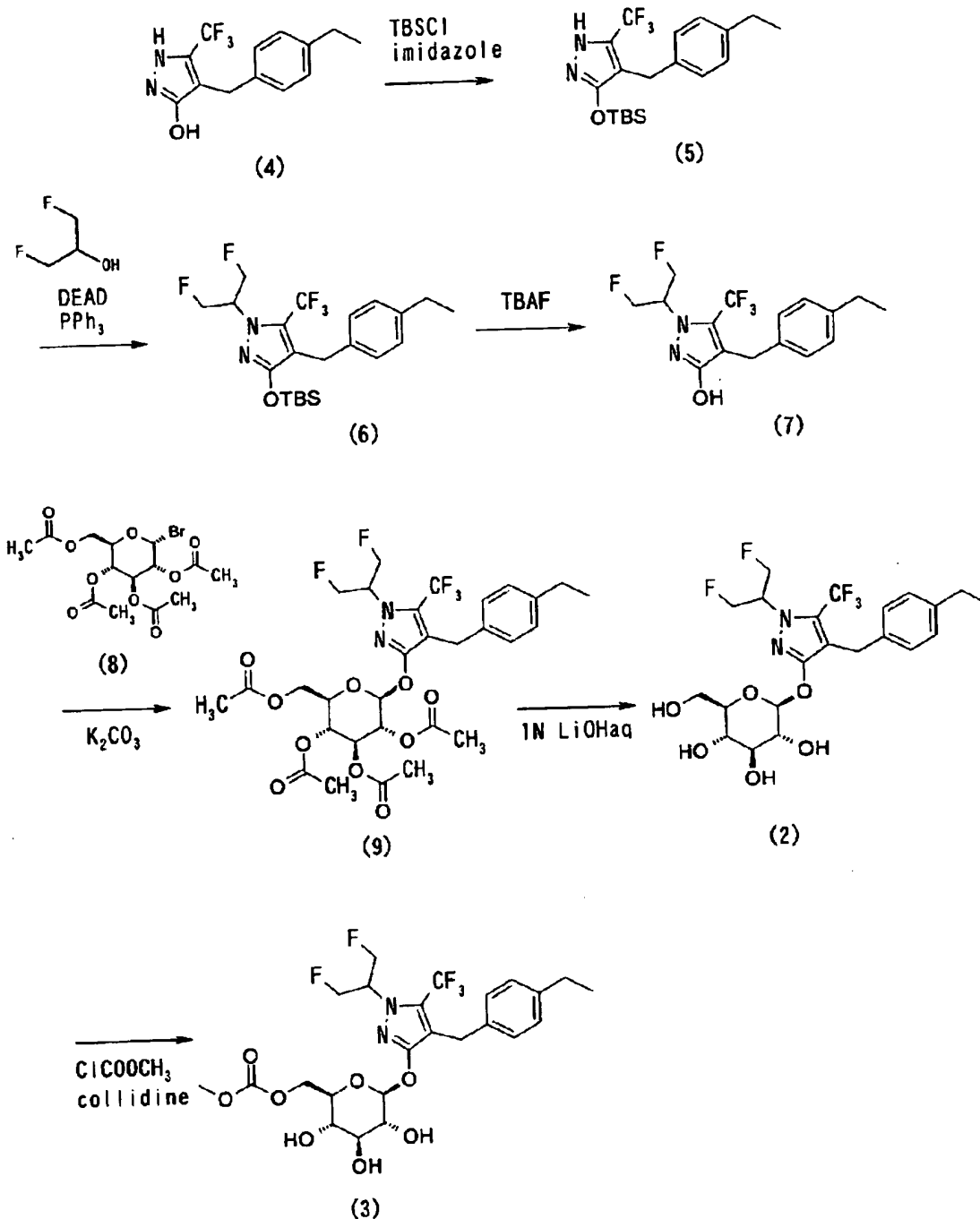
## 【0028】

本発明のピラゾール誘導体 (1) の製造方法の例として、例えば、Xが $\beta$ -D-グルコピラノシル基である場合、次に示す方法を用いることにより製造することができる。



【0029】

【化5】



【0030】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[ (4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン(4)(J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928に記載の方法で調製)を出発原

料として得ることができる。具体的には(4)の水酸基をTBS基で保護し、(5)とした後に、ピラゾール上の窒素を光延反応により、選択的にアルキル化して(6)を得る。続いて、(6)のTBS基を脱保護して(7)を得る。(7)とアセトブROMOGルコース(8)を炭酸カリウム存在下、室温で反応させてグリコシド(9)を得る。グリコシド(9)のアセチル保護基を1N LiOHaqで脱保護してピラゾールグリコシド(2)を得ることができる。(2)をコリジンに溶かし、クロロ炭酸メチルと-10度で反応させることによりグルコースの6位が炭酸メチル化された(3)を得ることができる。

#### 【0031】

上記の方法により製造した本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体は、常法の単離精製手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィー、結晶化によって反応混合物から容易に分離し、かつ精製することが出来る。

#### 【0032】

また、本発明化合物における水酸基は、生体内で水酸基に交換される適当な置換基により置換されていてもよい。例えば、水酸基の置換基としては、アシル基、カーバメート基が挙げられ、アシル基としては例えば、炭素数2から20のアルカノイル基、ベンゾイル基が挙げられ、カーバメート基としては例えば、低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。

#### 【0033】

本発明の一般式(1)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中に酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、シュウ酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、グルタミン酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等

の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式 (1) の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式 (1) で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

#### 【0034】

本発明において、一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は、医薬品として、特に糖尿病の治療に利用できる。

#### 【0035】

本発明において、前記ピラゾール-0-グリコシド誘導体を医薬品として、例えば糖尿病治療薬として使用する場合には、経口投与もしくは非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）により投与される。経口投与が好ましい。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ 、より好ましくは  $0.5\text{mg} \sim 1 \text{g}$ 、さらに好ましくは  $1.0\text{mg} \sim 500\text{mg}$ 、非経口投与の場合で  $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$  を用いる。

#### 【0036】

さらに、本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシ

ウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

注射剤を調整する場合には必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

### 【0037】

#### 【実施例】

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例によって限定されるものではない。

### 【0038】

#### 実施例 1

##### 工程 1

3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)--5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

1,2-ジヒドロ-4-((4-エチルフェニル)メチル))-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン (4) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928に記載の方法で調製) 15.0g (55.6mmol) をジメチルホルムアミド 150ml に溶かし、0度で冷却した。t-ブチルジメチルシリルクロライド 9.3g (61.1mmol) を分割して加え、次いでイミダゾール 4.2g (61.1mmol) を分割して加えた。室温に戻して 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して、目的物 21.4g (55.6mmol) を得た。(収率 100%)

### 【0039】

#### 工程 2

3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾールの合成

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール 2.0g (5.2mmol)をテトラヒドロフラン20mlに溶かし、トリフェニルホスフィン1.6g (6.25mmol)、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール0.48ml (6.25mmol)を加えた。この溶液を0度に冷却し、40%ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 2.84ml (6.25mmol)を反応液の温度が10度を超えないようにゆっくりと加えた。室温に戻し、2時間反応させた後、濃縮した。濃縮液に酢酸エチル-ヘキサン1:10の溶媒を加えてトリフェニルホスフィンを析出させて、濾別した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:4)で精製して目的のジフルオロイソプロピル体1.95g (4.22mmol)を得た。(収率81%)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.22 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.13 (3H, t,  $J=7.5$ ), 2.53 (2H, q,  $J=7.5$ ), 3.70 (2H, s), 4.65 (2H, brs), 4.81 (3H, brs), 7.02 (2H, d,  $J=8.4$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.7$ ).

ESI-MS( $m/z$ ): 347[(M-TBS)-]

#### 【0040】

##### 工程3

1,2-ジヒドロ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-3*H*-ピラゾール-3-オンの合成

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール 1.95g (4.22mmol)をテトラヒドロフラン30ml、0度に冷却した。1*M*テトラブチルアンモニウムフルオライド-テトラヒドロフラン溶液 6.33ml (6.33mmol)をゆっくりと加えて、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:4)で精製して目的物684mg (1.96mmol)を得た。(収率46%)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=7.5$ ), 2.58 (2H, q,  $J=7.5$ ), 3.74 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.86 (3H, brs), 7.08 (2H, d,  $J=7.8$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.4$ ), 10.75 (1H, brs).

ESI-MS( $m/z$ ): 347[(M-H)-]

#### 【0041】

## 工程 4

4'-(4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)- $\beta$ -D-グルコピラノシドの合成

1,2-ジヒドロ-4-(4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン684mg (1.96mmol)をクロロホルム10mlに溶かし、炭酸カリウム2.2g (15.7mmol), ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド153mg (0.49mmol)を加えた。さらに、室温で攪拌しながら、2,3,4,6-テトラアセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロマイド1.2g (2.94mmol)をくわえた。反応液を室温で一晩攪拌した。1N塩酸水で中和し、飽和食塩水を加えて、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:2)で精製して目的物2.51g (3.7mmol)を得た。(アセトブロモグルコースとの混合物)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J=7.5$ ), 1.89 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.53 (2H, q,  $J=7.5$ ), 3.69 (2H, s), 3.98-4.04 (1H, m), 4.11-4.19 (3H, m), 4.69 (1H, t,  $J=5.7$ ), 4.84 (1H, t,  $J=6.6$ ), 4.96-5.11 (3H, m), 5.46 (1H, t,  $J=9.6$ ), 5.85 (1H, d,  $J=8.1$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.1$ ), ESI-MS( $m/z$ ): 679[( $M+H$ ) $^+$ ]

【0042】

## 工程 5

4-(4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- $\beta$ -D-グルコピラノシドの合成

4'-(4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)- $\beta$ -D-グルコピラノシド1.33g (1.96mmol)をテトラヒドロフラン2ml, メタノール2mlに溶かし、1N水酸化リチウムを加えて室温で攪拌した。30分後、1N塩酸水で中和して飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、シリカゲルカラム(メタノール-ジクロロメタン 1:10)で精製して目的物1.52g (2.98mmol)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d$

6)  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.5$ ), 2.54 (2H, q,  $J=7.5$ ), 3.19-3.25 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.47 (1H, t,  $J=6.0$ ), 4.66 (1H, t,  $J=4.8$ ), 4.82 (1H, t,  $J=4.8$ ), 4.83-4.97 (1H, m), 4.97 (1H, d,  $J=3.0$ ), 5.08 (1H, d,  $J=4.2$ ), 5.23 (1H, d,  $J=7.5$ ), 5.36 (1H, d,  $J=4.8$ ), 7.09 (4H, s), ESI-MS( $m/z$ ): 509[(M-H)<sup>-</sup>]

### 【0043】

#### 実施例 2

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド)の合成

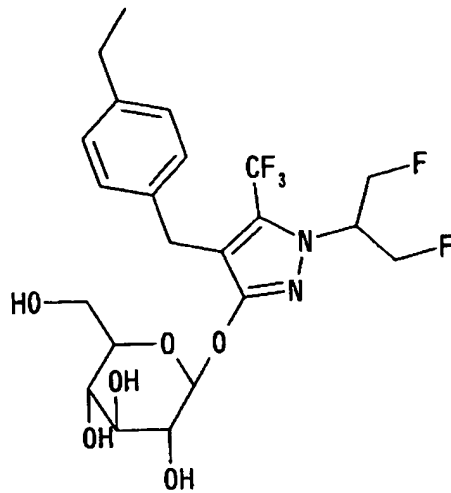
4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O- $\beta$ -D-グルコピラノシド 700mg (1.37mmol) を 2,4,6-コリジン 10ml にとかし、-10度 に冷却した。この溶液にクロロ炭酸メチル 0.13ml (1.64mmol) を加えて、-10度で一晩反応させた。2N塩酸で中和し、飽和塩化ナトリウム水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を1N塩酸、飽和炭酸ナトリウム水、塩化ナトリウム水、の順に洗浄し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラム (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製して目的物 526mg を得た。(68%)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.5$ ), 2.53 (2H, q,  $J=7.5$ ), 3.15-3.30 (4H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.75 (2H, s), 4.12 (1H, d,  $J=11.7$ ), 4.32 (1H, d,  $J=11.7$ ), 4.64-4.68 (2H, m), 4.80-4.83 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.21 (1H, d,  $J=4.2$ ), 5.22 (1H, d,  $J=7.8$ ), 5.31 (1H, d,  $J=5.7$ ), 5.46 (1H, d,  $J=4.8$ ), 7.08 (4H, s). ESI-MS( $m/z$ ): 569[(M+H)<sup>+</sup>], 567[(M-H)<sup>-</sup>]

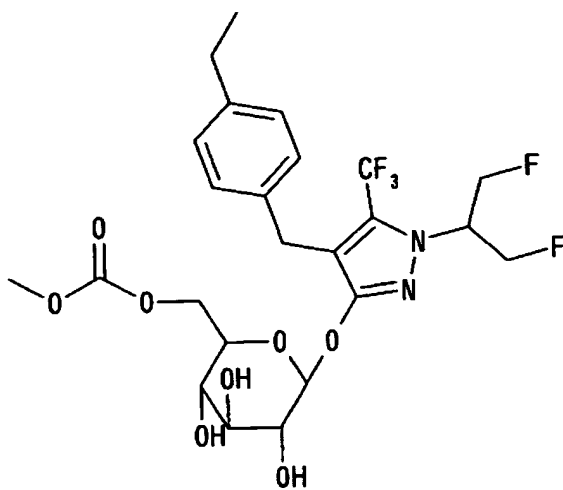
実施例 1 および 2 の化合物の構造を下記に示す。

【0044】

【化6】



実施例 1 の化合物



実施例 2 の化合物

【0045】

実施例 3

ラット尿糖排出作用の評価



5週齢の雄性Wistar ラット(日本チャールスリバー株式会社より購入)を約一週間代謝ケージで予備飼育した後に実験に用いた。被験化合物をオリーブオイルに懸濁して、ラットの体重1kgあたり5mlの投与量となるように6及び20mg/ml溶液を作製した。ラットを4時間絶食後、午前11時に被験化合物をラットに10、30及び100mg/kg経口投与した。投与直後から投与24時間後までの尿を採集し、尿量を測定後、グルコースオキシダーゼ法にて尿中グルコース濃度を測定して一日あたり、個体あたりの尿へのグルコース排泄量を計算した。陽性対象として3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド)を用いた。結果を表1に示す。

【0046】

【表1】

表1

ラット経口投与での尿糖排泄量(24時間)

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量(mg)
実施例2の化合物	10	136
	30	272
	100	524
陽性対象 *	10	2
	30	78
	100	274

\* 化合物名: 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン 2'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド)

【0047】

上記から明らかのごとく新規ピラゾール-0-グリコシド誘導体は経口投与で、かつ低用量で優れた尿糖排泄作用を示した。

【0048】

【発明の効果】

本発明の新規ピラゾール-0-グリコシド誘導体は、経口投与で優れた尿糖排泄効果を示し、抗糖尿病薬として医薬産業上、極めて有用である。

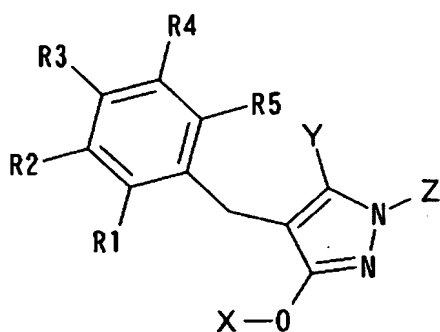
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口投与かつ低容量で尿糖排泄作用を示す、治療効果の高い抗糖尿病薬を提供すること。

【解決手段】 下記式で表されるピラゾール-0-グリコシド誘導体を糖尿病治療薬として用いる。

【化1】



(1)

特願 2 0 0 1 - 2 6 3 7 1 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 0 6 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 7 月 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号

氏 名

味の素株式会社